

THESIS

BONN

1969

**Immunelektrophoretische Untersuchungen
an Hauteiweißen des Menschen hinsichtlich alters-
und geschlechtsspezifischer Unterschiede**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Emmy Schmidmeier
aus Radebeul

Bonn 1969

**Immunelektrophoretische Untersuchungen
an Hauteiweißen des Menschen hinsichtlich alters-
und geschlechtsspezifischer Unterschiede**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Emmy Schmidmeier
aus Radebeul

Bonn 1969

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. med. A. Leinbrock

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. A. Leinbrock

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1969

" Alter ist ein statistischer Zustand, der in Korrelation zur verfloßenen Zeit steht, Altern dagegen der dynamische Wandel der Funktionen und der Struktur in der dem Einzelindividuum zugemessenen Lebenszeit." (Letterer)

Inhalt:

	Seite
I. Einleitung	5
II. Material und Methode	6
III. Auswertung	14
IV.. Diskussion	
A) Histologische Untersuchungen an der Haut	18
B) Immunelektrophoretische Untersuchungen an der Haut	25
C) Biochemische Untersuchungen am Proteinen der Haut in Bezug auf Alter und Geschlecht	27
D) Die Veränderungen der Proteine des Serums in Abhängigkeit vom Alter	29
E) Eigene Ergebnisse	35
V. Zusammenfassung	36
VI. Literaturverzeichnis	37

Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Von LEINBROCK wurden bereits zahlreiche elektrophoretische Untersuchungen des Serums von Kranken mit den verschiedensten Dermatosen durchgeführt. In Fortführung dazu sollen in dieser Arbeit die dermalen Proteine immunelektrophoretisch untersucht werden und zwar hier zunächst unter der Fragestellung, ob sich in Bezug auf Alter und Geschlecht irgendwelche Unterschiede erkennen lassen. Dazu wurde Bauchhaut aufgearbeitet nach der Methode von RODERMUND, FASOLD, TURBA und LEINBROCK. Über die Ergebnisse wird hier berichtet und an Hand der Literatur werden diese diskutiert.

II. Material und Methode

Als Untersuchungsmaterial ist die Bauchhaut (zwischen Nabel und Symphyse in der Mittellinie) gewählt worden, da sie gegenüber der Haut der Extremitäten und des Gesichtes nur geringen exogenen Einflüssen ausgesetzt ist.

Hautaufarbeitung:

Die Haut, 6 g, wird weitgehend mit der Schere von anhängendem Fettgewebe befreit und mit CO₂ -Eis eingefroren. Mit dem Skapell wird die gefrorene Haut möglichst fein zerteilt, und dann unter Zugabe von 50 ml eiskaltem 0,1 M Ammoniumacetatpuffer von pH 7,0 mit dem Ultraturrax-Homogenisator (Fa. Janke und Kunkel K.G., Staufen) zerkleinert (5 min). In das Gemisch wird genügend Trockeneis in kleinen Anteilen eingeworfen, um die Flüssigkeit zu Beginn des Homogenisierens zu einem wässrigen Gel gefrieren zu lassen.

Zur Extraktion des Gewebes wird das Material in einer hochtourigen Schüttelmaschine (Fa. Bühler, Tübingen) 5 min mit dem halben Volumen feiner Glasperlen (0,5 mm Ø) geschüttelt, dann 24 Std. bei + 4° C stehengelassen. Nach Abzentrifugation über 30 min bei 3000 U/min (MSE-Kühlzentrifuge) und Filtration wird der Bodensatz in gleicher Weise(5 min Schüttelmaschine) extrahiert und die Überstände vereinigt. Die vereinigten Überstände werden im Metalldruckfiltrationsgerät (Modell MD 50-15 der Membranfiltergesellschaft, Göttingen, Filter LSG 60) mit 5 atü ultrafiltriert bis zu

einem Sechstel des Ausgangsvolumens. Die konzentrierte Proteinlösung wird gegen H_2O ausdialysiert und anschließend lyophilisiert (sogenannte Fraktion I).

Der Rückstand dieser ersten Extraktion wird mit 500 ml H_2O auf der Nutsche gespült und mit 50 ml 0,5 M Essigsäure versetzt, 5 min geschüttelt und 24 Std. bei $+ 4^{\circ} C$ stehen gelassen, dann wird er 15 min bei 2000 U/min zentrifugiert. (Sogenannte Fraktion II).

Fraktion III wird durch gleichartige Extraktion mit einem 0,1 M Na-Borat-Puffer von pH 8,0, der gleichzeitig 6-molar an Harnstoff ist, erhalten.

Bei Fraktion IV wird dieser Pufferharnstofflösung noch 0,5 - 1,0 % Natriumborhydrid zugesetzt.

Die Fraktionen II - IV werden erschöpfend gegen 0,001 M Essigsäure dialysiert und anschließend lyophilisiert.

Die Technik der Immuno-Elektrophorese (modifiziert nach SCHEIDEGGER).

Die erstmals 1953 mitgeteilte, von GRABAR u. WILLIAMS entwickelte Methode der Immuno-Elektrophorese stellt eine Kombination eines physikalisch-chemischen und eines immunochemischen Untersuchungsverfahrens dar. In einem Agar-Gel wird zunächst das Proteingemisch elektrophoretisch aufgetrennt und dann der Einwirkung eines präzipitierenden Antiserums ausgesetzt. Dies geschieht in der Weise, daß man das in eine Rinne im Agar verbrachte Immunserum gegen die elektrophoretisch aufgetrennten

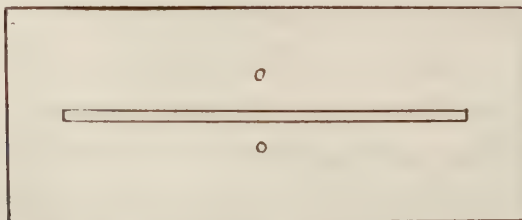
Proteine diffundieren läßt. Beim Zusammentreffen mit den jeweils homologen Antigenen im Agar bilden sich gut erkennbare Immunkörperpräzipitate.

Bisher konnten mit Hilfe der Immuno-Elektrophorese im normalen menschlichen Serum mindestens 18 Präzipitatabänder nachgewiesen werden. Dies sind 3 - 4 mal so viel Proteine wie mit der Papierelektrophorese bestimmt werden können.

Ausführung der Methode:

zur Herstellung des Agar-Gels werden 1,5 g gereinigter Agar in 100 ml 1:2 verdünnten Michaelis-Puffer pH 8,2 $\mu = 0,1$ 30 Minuten im Wasserbad erhitzt. Die heiße Agarlösung, der zuvor noch 1 : 10 000 Cialit^R zur Konservierung zugesetzt wurde, wird nun mittels einer Pipette auf fettfreie Objektträger aufgetragen, die auf einer völlig waagerechten Unterlage liegen müssen. Jeder Objektträger wird mit 2 ml Agar bedeckt. Bis zur Verwendung werden die Agarplättchen in einer feuchten Kammer aufbewahrt.

Für die Aufnahme von Antigen und Antiserum werden Löcher und Rillen mit einer Stanze ausgehoben.



Nach dem Stanzen werden die für die Antigenaufnahme vorgestanzten Gelstückchen entfernt. Hierzu nimmt man eine abgeschliffene Injektionsnadel Nr. 1, die an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen ist.

In die ausgehobenen Löcher kommt 1 mg ungelöstes Eiweiß. Die elektrophoretische Auftrennung des Eiweißes wird durchgeführt in LKB Kammern mit Beckman Duostat, 4 mA/cm Brückenbreite bei einer Brückenlänge von 27 cm entsprechend einer Anfangsklemmspannung von etwa 400 V bei 80 min Laufzeit, Michaelis-Puffer vom pH 8,2.

Nach beendeter Elektrophorese wird aus der vorgestanzten Rille für die Aufnahme des Antiserums der Agar mit Hilfe einer Nadel herausgehoben und mittels einer Pipette das Antiserum eingefüllt. Die Antiserummenge beträgt 0,04 - 0,06 ml.

Die mit Antiserum beschickten Agarplättchen werden zur Entwicklung der Immunkörperpräzipitate in eine feuchte Kammer gebracht. Die elektrophoretisch aufgetrennten Proteine und das Antiserum diffundieren nun im Gel aufeinander zu und verursachen dort, wo sich Antigen und spezifischer Antikörper treffen, ein Immunkörperpräzipitat, das mehr oder weniger stark zu einem Bogen ausgebildet ist.

Die Immunkörperpräzipitate werden nun fotografiert. Hierzu werden die Objektträger in einen durchsichtigen Behälter gelegt, und mit physiologischer Kochsalzlösung überschichtet.

Der Behälter wird in den Zwischenraum des Vergrößerungsapparates eingeschoben, der normalerweise den Negativhalter aufnimmt.

In dieser Weise läßt sich jede Vergrößerung des Immuno-Elektrophoresenbildes herstellen.

Die Agarplättchen mit den Immunkörperpräzipitaten werden dann mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um alles präzipitierte Protein aus dem Agar zu entfernen. Die gewaschenen Agarplättchen werden mit Filtrierpapierstreifen bedeckt und im Brutschrank bei 37° C vollständig getrocknet.

Nach dem Abnehmen des Filtrierpapierstreifens legt man die Objektträger in Azokarmin. Die gefärbten Agarplättchen werden abgewaschen mit Filtrierpapierstreifen bedeckt und im Wärmeschrank bei 37° C getrocknet. Dann werden die Objektträger mit Kanadabalsam bestrichen.

Immunisierung und Gewinnung des Antihumanserums

(MACPHERSON and LIAKOPOULOU, PRESSMAN, CHENG and TALMAGE, BAUMGARTNER, HITZIG, RISER et al)

4 Kaninchen wurden mit Eiweiß der Fraktion I immunisiert, 1 Kaninchen mit Fraktion I und IV und ein Kaninchen mit Fraktion IV.

Die Tiere bekamen am 1., 3. und 5. Tag 30 mg Eiweiß gelöst in 1 ml Aqua dest. unter Zusatz von $Al(OH)_3$ als Adjuvants intramuskulär an 2 Stellen gespritzt. Nach jeder Injektion erhielten die Kaninchen 1 Amp. Supracillin. Am 21. Tag bekamen die Tiere 60 mg Eiweiß als Boosterinjektion.

8 Tage nach der letzten Injektion wurde jedem Tier durch Herzpunktur 20 ml Blut entnommen (gemäß JUNG).

Nur gegen Fraktion I sind Antikörper gebildet worden.

Das Antiserum gegen Fraktion IV enthielt keine Antikörper.
1 Monat nach der Herzpunktur bekamen die Tiere wieder 60 mg
Eiweiß als Boosterinjektion. 3 Tage später wurde erneut herz-
punktiert. Der Antikörpertiter war jetzt etwa doppelt so
hoch wie bei der ersten Herzpunktur.

Immunisierungsschema:

Kanin- chen	1.Injek- tion 1.Tag	2.Injek- tion 3.Tag	3.Injek- tion 5.Tag	Booster- injekt. 21.Tag	Herz- punktur 28.Tag	Titer
I	^x 30mg FI	30mg FI	30mg FI	60mg FI	20ml Blut	+
II	30mg FI	30mg FI	30mg FI	60mg FI	20ml Blut	++
III	30mg FI 30mg FIV	30mg FI 30mg FIV	30mg FI 30mg FIV	60mg FIV	20ml Blut	(+)
IV	30mg FIV	30mg FIV	30mg FIV	60mg FIV	15ml Blut	Ø

1 Monat später:

Kanin- chen	1.Injek- tion 1.Tag	2.Injek- tion 3.Tag	3.Injek- tion 9.Tag	Booster- injekt. 21.Tag	Herz- punktur 28.Tag	Titer
V	30mg FI	30mg FI	30mg FI	60mg FI	20ml Blut	+
VI	30mg FI	30mg FI	30mg FI	60mg FI	20ml Blut	+

1 Monat später:

Kanin- chen	Booster- injekt. 21.Tag	Herzpunk- tur 8.Tag	Titer
I	60mg FI	20ml Blut	++
IV	60mg FIV	20ml Blut	Ø
VI	60mg FI	20ml Blut	++

^x 30 mg Eiweiß Fraktion I
 1 ml Aqua dest.
 1 ml Al (OH)₃
 Glas ausgespült mit 1 ml Na Cl 0,9 %.

Die Tiere I - IV waren ca 1 1/2 Jahre alt. Sie zeigten nach den Eiweißinjektionen keinerlei Reaktionen.

Die Tiere V und VI waren ca. 1/2 Jahr alt. Nach der 2. Injektion reagierten sie so heftig, daß die 3. Injektion erst am 9. Tag erfolgen konnte.

Der Antikörpertiter war bei beiden Tiergruppen gleich.

Absorptionsreinigung der Sera: (modifiziert nach MACPHERSON and LIAKOPOULOU).

An einem Teil des Antihumanhautserums wurde eine Absorptionsreinigung vorgenommen. Zu 1 ml Antiserum gibt man 0,05 ml Serum und läßt das Serengemisch 1/2 Stunde bei 37° C stehen, dann wird es zentrifugiert, damit sich die Präzipitate absetzen. Der Vorgang wird sooft wiederholt bis sich keine Präzipitate mehr bilden.

Gewöhnlich genügen 2 - 3 Absorptionen, um alle Antikörper gegen Serumeiweiß zu entfernen.

III. Auswertung

Die Proteine von 85 Menschenhäuten wurden immunelektrophoretisch untersucht. Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, wurde das Untersuchungsmaterial in 3 Altersgruppen aufgeteilt.

A l t e r	Anzahl	A l t e r	Anzahl
0 - 5 J.	6	0 - 5 J.	6
6 -59 J.	21	6 -59 J.	9
60 -83 J.	33	60 -84 J.	10

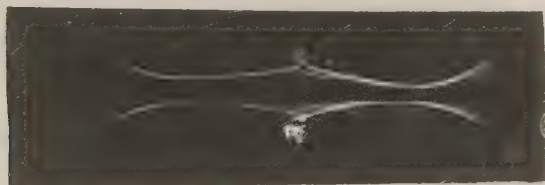
Die Immunelektrogramme wurden geprüft auf Vorhandensein respektive Fehlen von Linien, ausserdem auf erkennbare qualitative Veränderungen. Dabei fallen starke individuelle Unterschiede auf, die bereits an den dazugehörigen Serum-elektrophoresen (letzte Serumelektrophorese ante finem aus dem Krankenblatt des betreffenden Patienten) erkennbar sind. Dies beruht sicherlich mit darauf, daß es sich bei der untersuchten Haut um Krankengut handelt, und dadurch keine normalen Verhältnisse vorliegen. Eine einheitliche Ausgangsbasis fehlt dementsprechend.

Die Linien der Hauteiweißimmunelektrophoresediagramme wurden zunächst denen bei der Serumimmunelektrophorese bekannten zugeordnet und danach untereinander verglichen. Es ergaben sich individuelle Unterschiede der Linien in Bezug

auf Anzahl und Qualität ohne Möglichkeit einer Alters- oder Geschlechtszuordnung.

Jede immunelektrophoretische Auftrennung der Hauteiweiße wurde sowohl mit Antihumanserum (Behring) als auch mit selbsthergestelltem Antihumanhautserum durchgeführt. Die Diagramme mit Antihumanhautserum wiesen meistens eine größere Linienzahl auf; was die Linienqualität betrifft, waren sie gleich.

ABB. I: sog. Hautfraktion I eines 7 Monate alten Mädchens
a) Darstellung mit Antihumanserum (Behring)



b) Darstellung mit Antiserum gegen Hautfraktion I
(AHS FI)

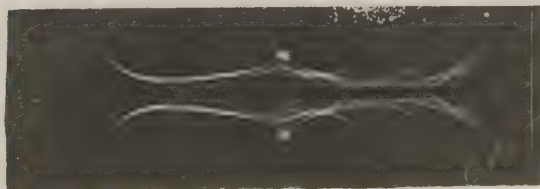
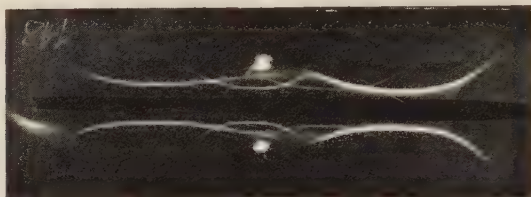


Abb. II: sog. Hautfraktion I einer 35-jährigen Frau

a) Darstellung mit Antihumanserum (Behring)



b) Darstellung mit Antiserum gegen Hautfraktion I
(AHS FI)

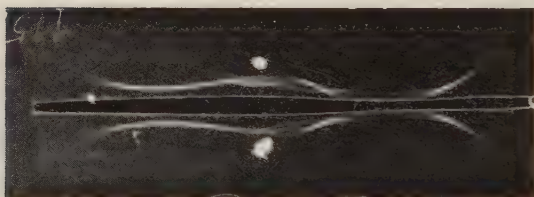
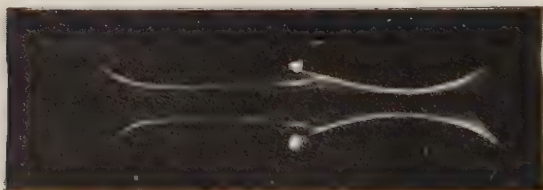
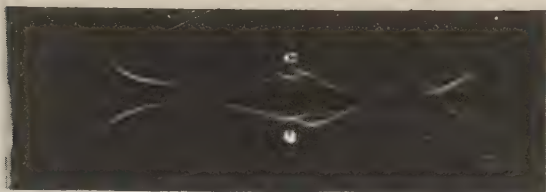


Abb. III: sog. Hautfraktion I eines 69-jährigen Mannes

a) Darstellung mit Antihumanserum (Behring)

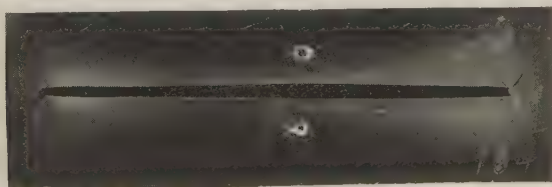


b) Darstellung mit Antiserum gegen Hautfraktion I
(AHS FI)



Zum Nachweis der spezifischen dermalen Proteine wurden zahlreiche Immunelektrophoresen mit gereinigten Seren (Absorptionsreinigung modifiziert nach MACPHERSON and LIAKOPOULOU) durchgeführt. Sie ergaben 2 gedoppelte Linien. Die erste Linie liegt im Bereich von Alpha-Globulin; die zweite Linie hat eine Wanderungsgeschwindigkeit von Beta-Globulin.

Abb. IV: Darstellung der sog. Hautfraktion I eines 39-jährigen Mannes mit AHS FI nach Absorptionsreinigung.



IV. Diskussion:

A) Histologische Untersuchungen an der Haut:

Die Veränderungen der Haut in den einzelnen Altersstufen war und ist von jeher ein interessantes Forschungsgebiet. Die ersten grundlegenden Veröffentlichungen über die senilen Veränderungen der Haut stammen von NEUMANN 1880. In den folgenden Jahrzehnten erschienen zahlreiche, vor allem histologische Arbeiten über dieses Thema. Nach WAGNER pflegen die ersten deutlichen morphologischen Altersveränderungen der Haut in der 4. Lebensdekade sichtbar zu werden. Dies entspricht auch LEWIS Ansichten. Im Gegensatz dazu sieht VOHWINKEL histologisch bereits mit 14 Jahren die ersten Alterserscheinungen.

Die morphologischen Altersveränderungen sind charakterisiert durch die Vergrößerung des Hautreliefs, eine mehr oder weniger ins Auge fallende Trockenheit der Hautoberfläche, eine allmähliche Ausbildung von Runzeln und Falten, das Auftreten fleckförmiger Pigmentierungen, Ergrauen und eventuell bis zum völligen Verlust des Kopfhaares, vermehrtes Auftreten von Retentionscysten, warziger Exkreszenzen und anderer degenerativer Veränderungen. Am ausgeprägtesten sind diese Alterationen an den in der Regel freigetragenen, Wind und Wetter ausgesetzten Körperpartien (KNOX, SALFELD 1965), während sie an den bedeckt getragenen Körperteilen nicht oder in sehr viel geringerem Ausmaße in Erscheinung treten. Was im Endstadium schließlich

als senile Atrophie der Haut imponiert, ist im wesentlichen auf Veränderungen im Corium zurückzuführen, und die Epidermis hat daran überraschend wenig Anteil.

Die Dicke der Epidermis unterliegt verschiedenartigsten Einflüsse, wie Geschlecht, Konstitution, Rasse, allgemeiner Ernährungszustand usw. (LEWIS); zu dem ist sie regional verschieden und schwankt zwischen den Extremen 0,03 mm (Augenlid) und 2,8 mm (Fußsohle). (zitiert nach WAGNER)

NELKE bestimmte die mittlere Epidermis- und Cutisbreite bei Menschen von 20 - 86 Jahren. Die Werte nehmen mit zunehmendem Alter ab, auch die Werte bei Männern und Frauen weichen von einander ab. Was die Dicke der einzelnen Schichten der Epidermis anbelangt, so sind sich wohl alle Untersucher darüber einig, daß die Basalis bis ins höchste Greisenalter hinein völlig unverändert bleibt. Das Str. spinosum finden einige (EJIRI 1936, HIMMEL, STRÖBEL, HOLZAPFEL) im Alter verdünnt, andere (HILL and MONTGOMERY) dagegen nicht. Die Granularschicht wird als völlig verschwunden (STRÖBEL), verschmälert (SAALFELD), nicht verändert (EJIRI 1936), ja sogar als verdickt (HILL and MONTGOMERY) bezeichnet. Das Str. corneum zeigt Verschmälерung (HIMMEL) bzw. keinerlei wesentliche Veränderungen (HILL and MONTGOMERY). Die unterschiedlichen Ergebnisse beruhen möglicherweise zum Teil darauf, daß die Untersuchungen an verschiedenen Hautregionen erfolgten. Gesichert erscheint dagegen im höheren Alter eine geringe Zellverkleinerung, eine Abnahme der Mitochondrienzahl und eine Vermehrung

der Keratohyalin granula. Die Grenzlinie zwischen Epidermis und Cutis ist im Alter abgeflacht und verläuft in fast gerader Linie (SALIMBENI and GERY).

Die Cutis ist bei Jugendlichen relativ dünn. Sie erreicht ihre stärkste Ausbildung in der 4. Lebensdekade und wird dann kontinuierlich wieder dünner.

Die Gesamthaut ist bei Männern dicker als bei Frauen gleichen Alters (NELKE). Die in den Kollagenfasern gebündelten Elementarfibrillen sind durchschnittlich etwa 800-1000 Å breit und haben eine charakteristische transversale Periodik von 640 Å. (GROSS und SCHMITT, WOLPERS).

TELLER untersuchte die Kollagenfaserdicke atrophischer Haut:

78-jährige Frau- Fußrücken: 460 Å ,

83-jähriger Mann- Handrücken: 440 Å .

Durch das ganze Leben hindurch unterliegt das Bindegewebe einem ständigen, wenn auch sehr langsamen Auf- und Abbau.

Mit zunehmendem Alter verringert sich das Verhältnis von Hexosamin zu Kollagen (SOBEL et al.), was wohl darauf zurückzuführen sein dürfte, daß der Anteil der Fibroblasten und der gelartigen Grundsubstanz gegenüber dem Anteil der kollagenen Fibrillen abnimmt (BANFIELD 1954).

Die Dicke der Kollagenfibrillen der menschlichen Bauchhaut ist bei Kindern geringer als bei Erwachsenen. Sie nimmt im höchsten Alter wieder ab. (BANFIELD 1954, TELLER u. Mitarbeiter 1957, LINKE, BERRES). O.GANS 1925 berichtet von einer körnigen, altersabhängigen Degeneration des

kollagenen Materials (Vergleiche auch HAUSER). Elektronen-optische Untersuchungen am Corium bei Altersatrophy (TELLER und Mitarbeiter) ergaben folgende Befunde:

Die kollagenen Fibrillen werden im Alter dünner. Sie sind von Kittsubstanz mantelförmig umgeben, wodurch die Periodizität maskiert wird. Zum Teil liegt die Kittsubstanz spinnwebartig zwischen den Fibrillen. Die kollagenen Fasern selbst bilden starr erscheinende Netze und sind häufig frakturiert. Die Abnahme der Fibrillendicke entspricht einem Abbau von Skleroproteidmolekülen (zitiert nach LEUTERT).

Über die elastischen Fasern berichten NEUMANN 1869, SCHMIDT, REIZENSTEIN und GANS folgendes: Bei jungen Individuen verlaufen im unteren Teil der Cutis und in der oberen Subcutis kräftige elastische Fasern parallel zur Oberfläche und werden durch schräg ziehende feine Äste miteinander verbunden. In den oberen Cutislagen sind die Fasern verzweigt und bilden ein Netzwerk. Sie sind zarter als die tiefer gelegenen. Im Alter tritt durch Schwund des Kollagens (LOEWENTHAL and HINS) eine relative Vermehrung des elastischen Materials auf, das sich immer mehr verdichtet und windungsreicher wird. Der Umbildung der Fasern folgt eine Abnahme der Substanz durch Aufquellen zu hyalinen Balken und Zerfall in Schollen und Kugeln. Die ersten Veränderungen der elastischen Fasern treten bereits im 3. Lebensjahrzehnt auf (EJIRI 1936, 1937). Die elast. Gewebskomponente nimmt im Alter erheblich ab und zwar im subepidermalen elast. Plexus mehr als bei den tieferen elastischen Fasern (MA and COWDRY). Die Veränderungen sind bei Frauen schwächer

als bei Männern. Die Elastikavermehrung im Alter ist heftig diskutiert worden, und man ist sich heute wohl darüber einig, daß die mit Elastikafarbstoffen darstellbare Substanz größtenteils ein Degenerationsprodukt des alternden Bindegewebes ist. Zunächst entsteht diese Substanz durch Degeneration der Elastika, sie kann aber auch aus alterndem Kollagen hervorgehen (Vergleiche auch KOJIMA).

TELLER und Mitarbeiter erhoben folgende elektronenoptische und histochemische Befunde: Elastisches Material ist im Alter nicht vermehrt. Die kollagene Kittsubstanz ist im Gegensatz zur Haut des Jugendlichen dicht gefügt, feingranulär, ohne Neigung zur Filamentbildung. Ihr morphologisches Gefüge und der in der Toluidinfärbung nachgewiesene, etwas erhöhte Gehalt an hochpolymeren Substrat spricht für eine Veränderung im Sinne einer Verfestigung. Die so beschaffene Kittsubstanz mag in der Lage sein, Elastikafarbstoffe aufzunehmen und zu halten (zitiert nach LEUTERT). Die Elastizität der Haut ändert sich mit dem Alter (SALFELD 1966). Die Dehnbarkeit ist am größten mit 20 Jahren am Unterarm, wenn die mikroskopische Untersuchung die größte Menge an Kollagen mit dem kleinsten Anteil an elastischen Fasern zeigt (LEE). JANSEN u. ROTTIER 1957, 1958 behaupten dagegen, daß die Hautelastizität vom Alter und vom Geschlecht unabhängig ist, falls die Gewichtsbelastung das bei normaler klinischer Untersuchung verwendbare Maß nicht überschreitet. Die Lokalisation der Haut spielt dabei keine Rolle. Eine gewisse hormonale Beeinflussung räumen sie ein.

Gefäßversorgung - Durchblutung:

Nach ELLIS¹, MONTAGNA und FANGER soll das den Talgdrüsen anliegende Kapillarnetz im Alter dichter werden und die Zahl der Arteriolen zunehmen. In den Arteriolen der tieferen Cutisschichten sind häufig altersbedingte arteriosklerotische Verengungen nachweisbar (SAALFELD). Das Verhältnis Gefäßwand zu Lumen fällt von 1:2,27 bei 10- bis 19-jährigen auf 1:1,95 bei 70- bis 79-jährigen stetig ab (FARBER, HINES, MONTGOMERY and CRAIG). Ungeachtet der Tatsache, daß sich das gesamte zirkulierende Blutvolumen im Alter leicht verringert (BÜRGER, BÖRNER, BRACHARZ und SCHRÖDER), ist es nach ASCHOFF durchaus möglich, daß das periphere Kapillarsystem im Alter infolge seniler Ektasie mehr Blut enthält als in jüngeren Jahren. Es scheint vorwiegend zu einer Verlangsamung der Blutströmung zu kommen, in erster Linie wohl deswegen, weil die terminalen Gefäße beim alten Menschen nicht mehr so dehnbar sind wie beim jungen (STEIN und BETZ) (zitiert nach WAGNER).

RIES konnte experimentell nachweisen, daß die Reaktionszeit langsamer und träger wird, die Kapillarresistenz mit dem Alter abnimmt (MANGANOtti) und die Kapillarpermeabilität sich verringert. Als Ursache dieser Funktionsänderungen werden strukturelle Umbauprozesse an den alternden Kapillaren angenommen. Der Autor betont, daß die nachgewiesenen Altersveränderungen der Kapillaren für den Organismus schwere Folgen haben müssen und daß in der Involution der kleinsten Blutgefäße eine hauptursache des Alterns erblickt werden kann.

BÜRGER 1963 sieht 2 Ursachen für die Alterung:

1. Die Wandlung der Biokolloide während des Daseins bedingen einen Ablauf des lebendigen Geschehens zum Tode hin. Dieser Ablauf ist also durch Protoplasmahysterese innerlich bedingt. Die progressive Protoplasmahysterese führt zu einer fortschreitenden Hemmung der Stoffwechselfvorgänge, die mit dem physiologischen Tod endet.
2. Die Verdickung des kapillaren Grundhäutchens, welches als Filterorgan für die Ernährung des Gewebes aufgefaßt wird.

B) Immunelektrophoretische Untersuchungen an der Haut:

ZIMMER 1957 untersuchte die Proteine der Haut zunächst elektrophoretisch und später immunoelktrophoretisch. Bei der Gelelektrophorese stellte er folgendes fest:

Die Albumine und Gamma-Globuline der Haut entsprechen denen des Serums. Die Alpha-Globuline sind different zum Serum. Die Beta-Globuline stehen zwischen den Globulinen Beta₁ und Beta₂ des Serums. Außerdem zeigt die Hautelektrophorese zwischen den Beta- und Gamma-Globulinen einen Flecken von Hämoglobin.

Der Verf. meint, daß dieses Protein direkt aus der Haut stamme. Bei der immunoelktrophoretischen Auftrennung der Hauteiweiße verwandte ZIMMER 1960 Antihumanserum. Das Hautdiagramm zeigt 6 Linien: Eine starke Linie im Bereich des Albumin, eine starke Linie im Bereich von Alpha₁-Globulin. Die Alpha₂-Globuline fehlen. Im Bereich der Beta₁-Globuline sind 3 Linien vorhanden. Die Gamma-Globulinlinie ist immer vorhanden, aber different zu dem Serum-Gamma-Globulin. Die langsamen Gamma-Globuline überwiegen. Die Linie ist sehr kurz und stärker gekrümmt als die vom Serum.

BADEN stellte mit der Agargelelektrophorese in der Haut 3 verschiedene lösliche Eiweißkörper fest. Immunoelktrophoretisch fand er im Gegensatz zu ZIMMER nur 4 verschiedene epidermale Proteine; eines davon ist resistent gegenüber proteolytischen Fermenten. Da nur gewisse Serumproteine in der Haut sind und andere fehlen, stellte ZIMMER 1961 folgende Hypothese auf: Die fehlenden Proteine können entweder bevorzugt in der Haut

gebraucht werden oder sie können die Kapillarwände nicht durchdringen (selektive Passage).

SMITH sieht in der Basalmembran der Epidermis eine effektvolle Barriere für das Gamma-Globulin.

ZIMMER 1960 kann nach seinen Untersuchungen sagen, daß mindestens 1 Protein in der Haut selbst entsteht.

FLEISCHMAJER entdeckte im immunoelektrophoretischen Diagramm 2 Nicht-Serum-Proteine mit der Wanderungsgeschwindigkeit vom Beta-und Gamma-Globulin.

FISHER untersuchte immunoelektrophoretisch das Str.corneum.

Er fand 3 verschiedene Bögen:

1. im Postalbuminbereich,
2. im Beta-Globulinbereich,
3. im Post-Gamma-Globulinbereich.

C) Biochemische Untersuchungen an den Proteinen der Haut in Bezug auf Alter und Geschlecht.

MORSCHES, HOLZMANN und KORTING untersuchten das quantitative Verhalten von Kollagen und nichtkollagenem Eiweiß in der menschlichen Haut in Abhängigkeit von Alter und Lokalisation. Dabei ergaben sich folgende Resultate: 1) Kollagen- und nichtkollagener Eiweißgehalt sowie der Quotient Kollagen: nichtkollagenem Eiweiß sind in Abhängigkeit von der Lokalisation signifikant unterschiedlich. 2) Der Kollagengehalt und der Quotient Kollagen: nichtkollagenem Eiweiß nehmen mit dem Logarithmus des Alters signifikant zu, der nichtkollagene Eiweißgehalt signifikant ab.

BANFIELD 1959' bestimmte die Altersveränderungen im essigsäurelösl. Kollagen der menschl. Haut. Bei 28 % der Personen nimmt das essigsäurelösl. Kollagen der Haut bereits mit 20 Jahren ab. Eine sehr deutliche Verminderung tritt zwischen dem 20.- und 30. Jahre ein, die bis zum 40. Jahre anhält. Es erfolgt dann ein Ansteigen zwischen dem 60. und 80. Jahre, später sinken die Werte wieder ab. Die löslichen Eiweißstoffe der menschlichen Haut wurden vom SPIER et al. papierelektrophoretisch studiert. Dabei entsprechen die Elektrophoresenbilder der aus der Epidermis extrahierten Eiweißkörper dem allgemeinen Typ der intracellulären Eiweißrelationen insofern, als einer kleinen, in erster annähernder Auswertung etwa 5-8 rel. % betragenden Albuminfraktion von gleicher Wanderungsgeschwindigkeit wie Bromphenolblau eine Reihe offenbar unter-

schiedliche, hinsichtlich ihrer Wanderungsgeschwindigkeit nicht sehr differierender Globuline mit einem Gesamtanteil von etwa 92-95 % gegenübersteht. Meist waren 3 - 4 mehr oder minder sicher unterscheidbare Fraktionen im Globulin-Bereich feststellbar, deren durchweg mässige Trennbarkeit und vermutliche Intensität jedoch ohne erkennbare Abhängigkeit von physiologischen Faktoren von Extrakt zu Extrakt variierte.

Im Corium von Kalbshaut fand FREUDENBERG (zit. nach Spier) knapp 2 % "Albumin und Globulin " nebst 31 % Kollagen.

D) Die Veränderungen der Proteine des Serums in Abhängigkeit vom Alter.

Normalwerte der Elektrophorese (EWERBECK).

	Albumin %	Alpha %	Globulin Beta %	Gamma %
Mittelwert	63,2	9,0	13,7	14,1
Standard- abweichung	$\pm 2,49$	$\pm 1,75$	$\pm 0,29$	$\pm 1,92$

Normalwerte des Gesamteiweiß der verschiedenen Lebensalter (EWERBECK).

Alter	Gesamteiweiß (Mikro-Kjeldahl-Methode) in g %
Frühgeburt	$4,55 \pm 0,59$
Neugeborene	$5,11 \pm 0,76$
	bis
	$5,70 \pm 0,45$
Im 1. L.J.	$6,10 \pm 0,29$
1. -4.L.J.	$6,94 \pm 0,47$
5.-12.L.J.	$7,30 \pm 0,59$
Erwachsene	$7,18 \pm 0,013$

Der Serumeiweißspiegel des Kindes stimmt erst ab 5. L.J. mit dem des Erwachsenen überein.

Bei der elektrophoret. Trennung zeigen sich wieder beim Neugeborenen die größten Unterschiede im Verhältnis zu den Normalwerten beim Erwachsenen.

Fraktionen (in % des Gesamteiweißes) Veronal-Na-veronal-puffer pH = 8,4 μ = 0,1.

	Albumine	Alpha	Globuline Beta	Gamma
Neugeborene	64,7 $\pm$ 2,8	8,05 $\pm$ 2,0	6,3 $\pm$ 2,0	20,3 $\pm$ 3,5
Erwachsene (EWERBECK)	63,4 $\pm$ 2,8	12,4 $\pm$ 2,0	12,7 $\pm$ 1,9	11,6 $\pm$ 2,5

Die Gesamteiweißwerte steigen kontinuierlich an bis zum regelrechten Geburtstermin. Durchschnittlich ist der prozentuale Anteil der Gamma-Fraktion bei der Geburt und in den ersten Lebensmonaten erhöht, während die Alpha- und Beta-Fraktion unter dem Erwachsenenwert liegt. Beim Säugling fallen die Gamma-Globuline in den ersten 2 - 3 Monaten nach der Geburt ab, bleiben dann etwa 10 Monate lang auf niederen Werten, um dann auf die für Erwachsene normale Höhe anzusteigen. Der Anteil der Alpha- u. Beta-Globuline vermehrt sich in den ersten 5 Tagen nach der Geburt, was wohl mit der Colostrumfütterung im Zusammenhang stehen kann. (Zitiert nach EWERBECK). STÜRMER gibt ähnliche Werte an.

Der Albumin-Globulinquotient des Serums im Laufe des Lebens untersuchte BÜRGER. Es ändert sich der Albumin-Globulinquotient im Laufe des Lebens in ganz regelmäßiger Weise. Er beträgt im 2. Dezennium 2,28 mit einem Maximum von 2,48 und einem Minimum von 2,12. Im 8. Lebensdezennium dagegen beträgt er im Mittel 1,43 mit einem Maximum von 1,52 und einem Minimum von 1,32. Daraus ist zu schließen, daß der relative Anteil der Globuline am Gesamtserumeiweiß während des Lebens

beständig wächst.

Diese Feststellung hat für die Wandlungen des kolloidosmotischen Druckes im Serum im Laufe des Lebens eine erhebliche Bedeutung. Die gröber dispersen Globuline zeigen mit dem Alter eine fortschreitende Tendenz zur Anreicherung des Serums. Elektrophoretische Untersuchungen der fetalen Seren (HITZIG): Der relative Albuminwert sinkt während der intrauterinen Entwicklung von 80 -90 % im Alter von 4 Monaten auf 60 % bei der Geburt. Bei Berücksichtigung der progressiven Zunahme des Gesamtwertes steigt der absolute Albuminwert jedoch in der gleichen Zeit von 2 g % auf 3,5 - 4,0 g % an. Der Gamma-Globulinwert nimmt vom 4. Monat an relativ und absolut rasch zu. Ist der mütterliche Gamma-Globulinwert aber stark vermindert, so ist derjenige des Kindes auch abnorm niedrig. Im Blut von 20-28 cm langen Feten konnte zwischen dem Albumin und den Gamma-Globulinen ein Fetoprotein nachgewiesen werden, das 10-18 % der gesamten fetalen Proteine ausmacht. Das menschliche Fetoprotein konnte bei Feten nach der 20. Schwangerschaftswoche oder im Nabelschnurblut nicht mehr nachgewiesen werden. In der freien Elektrophorese hat es eine Wanderungsgeschwindigkeit, die etwas größer ist als diejenige des Albumins. Die Passage durch die Placenta verändert die Struktur der Gamma-Globuline, die der Fet von seiner Mutter bekommt nicht.

Das Serum bei Frühgeburten(zitiert nach HITZIG):

Der Albumingehalt des Serums ist beim Frühgeborenen mäßig

vermindert im Gegensatz zum konstant gehaltenen Wert von etwa 4 g % beim ausgetragenen Säugling.

Alpha₂- Makroglobulin: sein Absolutwert liegt deutlich niedriger als bei ausgetragenen Säuglingen und steigt im Laufe der ersten Lebensmonate verzögert an.

Die Coeruloplasminkonzentration ist auch deutlich niedriger beim Frühgeborenen.

Beta₂-Makroglobulin: Der Absolutwert ist beim Frühgeborenen deutlich niedriger. Die postnatale physiologische Zunahme ist bis zur 10. Woche stark verzögert. (WUHRMANN u. WUNDERLY fanden kein Beta₂- Globulin bei Neugeborenen). Die normalen Erwachsenenwerte sind am Ende des 1. Jahres noch nicht erreicht.

Das Gamma-Globulin ist beim Frühgeborenen stark erniedrigt. Außerdem ist der Anstieg der Gamma-Globulinkonzentration im Laufe der ersten Monate um so langsamer, je leichter das Kind bei der Geburt ist.

Termingerecht geborene Kinder: Der Gesamteiweißwert ist im Nabelschnurblut auf 5,48g% deutlich vermindert. Er sinkt in der Neugeborenenperiode noch weiter ab und steigt dann im ganzen Säuglingsalter allmählich an.

Der Albuminwert ist konstant und während des ganzen ersten Lebensjahres nicht signifikant niedriger als beim Erwachsenen.

Das Präalbumin ist bei der Geburt vorhanden und zeigt postnatal keine wesentlichen Veränderungen.

Die Glykoproteine:

Alpha₁-Seromucoid: im Nabelschnurserum vermehrt. Im ersten Lebensjahr keine Veränderung.

Alpha₂- Makroglobulin im Säuglingsalter gleiche Konzentration wie beim Erwachsenen.

Der Haptoglobinspiegel ist im Nabelschnurserum sehr niedrig, steigt aber schon im Laufe der ersten Lebenswochen zur Norm an.

Das Coeruloplasmin ist auf 1/3 des Wertes beim normalen Erwachsenen und auf etwa 1/10 des mütterl. Wertes erniedrigt, steigt innerhalb der ersten 6 Monate zum Wert des Erwachsenen an.

Transferrin: Schon kurz nach der Neugeborenenperiode sinkt der Transferringehalt auf deutlich verminderte Werte ab, steigt aber im 2. Lebenshalbjahr auf mäßig bis stark erhöhte Konzentration an.

Lipoproteine: Bei der Geburt ist der Spiegel sehr niedrig, schon im Laufe der ersten Lebenstage steigen sie zur normalen Konzentration an.

Der Fibrinogengehalt verändert sich im ganzen Kindesalter wenig.

Die Immunglobuline zeigen die größten physiologischen Veränderungen,

Gamma-Globuline: 1) hoher Spiegel im Nabelschnurblut (gleich wie bei der Mutter),

2) rascher Abfall in den ersten 1 - 2 Monaten.

3) Minimum im Alter von 2 - 4 Monaten bei etwa 1/2 bis 1/3 der

Ausgangswerte.

4) langsamer Wiederanstieg in den folgenden Monaten, so daß am Ende des ersten Lebensjahres beinahe die Normalwerte des Erwachsenen erreicht werden.

Das Beta_{2a} -Globulin fehlt im Nabelschnurserum fast vollständig.

Das Beta_{2M} -Globulin ist nur in sehr geringer Konzentration vorhanden. Am Ende des 1. Lebensjahres ist die Konzentration wie beim Erwachsenen.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten von GRABAR. Zusammenfassend stellte GRABAR fest: In den Seren bei Neugeborenen fehlen 3 Linien in der Alpha_2 -Region, 1 in der Beta_1 -Region und 3 in der Beta_2 -Region.

Alle erscheinen in der Zeit vom 1.-3. Trimester, so daß sich das Proteinspektrum eines 1-jährigen nicht von dem eines Erwachsenen unterscheidet.

E) Eigene Ergebnisse:

Im der vorliegenden Arbeit wurden die dermalen Proteine immunoelektrophoretisch untersucht. Es ergaben sich Unterschiede der Linien in Bezug auf Anzahl und Qualität ohne Möglichkeit einer Alters- oder Geschlechtszuordnung. Diese Unterschiede lassen sich erklären durch individuelle Verschiedenheiten, die u.a. durch die zugrundeliegende Erkrankung des betreffenden Patienten bedingt sein dürften. Ein deutlicher Beweis dafür ist wohl auch das vor dem Exitus angefertigte Serumelektrophoresediagramm, das in vielen Fällen pathologische Werte, z. T. von hohem Ausmaß zeigt. Diese Veränderungen sind stärker als eventuell vorhandene geschlechts- oder altersspezifische Unterschiede, die je nach den Ergebnissen der Serumelektrophoresen doch eher nur in den frühen Altersgruppen zu erwarten wären. Es war möglich mindestens 2 spezifische Hautproteine darzustellen im Bereich von Alpha- und Beta-Globulin. Doch liessen sich auch hieraus keine alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen.

V. Zusammenfassung

85 Menschenhautstücke wurden nach der Methode von RODERMUND, FASOLD, TURBA und LEINBROCK aufgearbeitet und die Proteine dann immunelektrophoretisch untersucht mit Antihumanserum (Behring) und selbsthergestelltem Antihumanhautserum.

Die Immunelektrogramme zeigten keine Abhängigkeit in Bezug auf Alter und Geschlecht, sondern nur individuelle Unterschiede, wie schon aus den dazugehörigen Serumelektrophoresen ersichtlich waren.

Die Diagramme mit Antihumanhautserum wiesen eine größere Linienzahl auf im Vergleich zu denen mit Antihumanserum. An Hand von Immunelektrophoresen mit gereinigten Seren (Absorptionsreinigung modif. nach MACPHERSON and LIAKOPOULOU) konnten mindestens 2 spezifisch dermale Proteine nachgewiesen werden im Bereich von Alpha- und Beta-Globulin.

VI Literaturverzeichnis.

- H.P. BADEN u.I.M. FREEDBERG: Studies of epidermal protein metabolism II. Soluble epidermal proteins
J. Invest. Derm. 39: 401-408 (1962)
- W. G. BANFIELD: Aging of connective tissue
In: Asboe- Hansen: Connective tissue in health and disease, Copenhagen 1954.
- W. G. BANFIELD: Width and length of collagen fibrils during the development of human skin, in granulation tissue and in the skin of adult animals
Zschr. für Alternsforsch. 10: 368-369 (1956-57).
- W. G. BANFIELD: Age changes in the acetic acid-soluble collagen in human skin
Arch. Path. 68: 680-684 (1959)
- L. BAUMGARTNER: Age and antibody production. I Qualitative changes in antisera associated with age.
J. Immunol. 27: 407-429 (1934)
- H.H. BERRES: Die Histologie der Altersveränderungen der menschl. Haut.
Derm. Wschr. 134: 1311 (1956)

V. Zusammenfassung

85 Menschenhautstücke wurden nach der Methode von RODERMUND, FASOLD, TURBA und LEINBROCK aufgearbeitet und die Proteine dann immunelektrophoretisch untersucht mit Antihumanserum (Behring) und selbsthergestelltem Antihumanhautserum.

Die Immunelektrogramme zeigten keine Abhängigkeit in Bezug auf Alter und Geschlecht, sondern nur individuelle Unterschiede, wie schon aus den dazugehörigen Serumelektrophoresen ersichtlich waren.

Die Diagramme mit Antihumanhautserum wiesen eine größere Linienzahl auf im Vergleich zu denen mit Antihumanserum.

An Hand von Immunelektrophoresen mit gereinigten Seren (Absorptionsreinigung modif. nach MACPHERSON and LIAKOPOULOU) konnten mindestens 2 spezifisch dermale Proteine nachgewiesen werden im Bereich von Alpha- und Beta-Globulin.

VI Literaturverzeichnis.

- H.P. BADEN u.I.M. FREEDBERG: Studies of epidermal protein metabolism II. Soluble epidermal proteins
J. Invest. Derm. 39: 401-408 (1962)
- W. G. BANFIELD: Aging of connective tissue
In: Asboe- Hansen: Connective tissue in health and disease, Copenhagen 1954.
- W. G. BANFIELD: Width and length of collagen fibrils during the development of human skin, in granulation tissue and in the skin of adult animals
Zschr. für Alternsforsch. 10: 368-369 (1956-57).
- W. G. BANFIELD: Age changes in the acetic acid-soluble collagen in human skin
Arch. Path. 68: 680-684 (1959)
- L. BAUMGARTNER: Age and antibody production. I Qualitative changes in antisera associated with age.
J. Immunol. 27: 407-429 (1934)
- H.H. BERRES: Die Histologie der Altersveränderungen der menschl. Haut.
Derm. Wschr. 134: 1311 (1956)

- R.A. ELLIS, W. MONTAGNA u. H. FANGER: Histology and
cytochemistry of human skin.
XIV. The blood supply of the cutaneous
glands.
J. Invest. Derm. 30: 137-140 (1958)
- H. EWERBECK: Zur Physiologie des Eiweißes
zit. bei: H.J. Antweiler: Die quanti-
tative Elektrophorese in der Medizin,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
- H. EWERBECK: Die Elektrophorese in der Pädiatrie
zit. bei: H.J. Antweiler: Die quanti-
tative Elektrophorese in der Medizin,
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952.
- E.M. FARBER, E.H. HINES, H. MONTGOMERY u.W. MCK. CRAIG:
The arterioles of the skin in essential
hypertension.
J. Invest. Derm. 9: 285-298 (1947)
- J.P. FISHER: Soluble substances of human stratum
corneum. I. immunochemical and immuno-
logical study.
J. Invest. Derm. 44: 43-50 (1965)
- R. FLEISCHMAJER and S.KROL: Non- collagenous proteins of
human dermis
J. Invest. Derm. 48: 359-363 (1967)

- C. FREUDENBERG: zit. bei Spier.
- O. GANS: Histologie der Hautkrankheiten
Berlin 1925, I. Band.
- P. GRABAR and P. BURTIN: Immuno-electrophoretic-Analysis
Elsevier 1964, Amsterdam-London.
- J. GROSS u.F.C. SCHMITT: zit. bei G. wagner, Altersverän-
derungen der Haut, Altersdermatosen.
- W. HAUSER: Atrophien
Dermatologie und Venerologie,
H.A. Gotttron und W. Schönfeld
BD. II, Teil 2, Seite 833-885.
Thieme Verlag, Stuttgart 1958.
- W.R. HILL and H. MONTGOMERY: Regional changes and changes
caused by age in the normal skin
J. Invest. Derm. 3: 231-245 (1940)
- J.M. HIMMEL: Zur Kenntnis der senilen Degenera-
tion der Haut.
Arch. Dermat. Syph., Berlin 64:
47-60 (1903)
- W.H. HITZIG: Die Plasmaproteine in der klinischen
medizin, Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1963.
- K. HOLZAPFEL: Hautregeneration und das Hautserum
Novipithel
Derm. Wschr. 87: 1613-1614 (1928)

- L.H. JANSEN and P.B. ROTTIER: Elasticity of human skin related to age.
Dermatologica 115: 106-111 (1957)
- L.H. JANSEN and P.B. ROTTIER: Some mechanical properties of human abdominal skin measured on excised strips
Dermatologica 117: 65-83 (1958)
- L.H. JANSEN and P.B. ROTTIER: Comparison of the mechanical properties of strips of human abdominal skin excised from below and from above the umbilic.
Dermatologica 117: 252-258 (1958)
- S. JUNG: Zucht und wartung der wichtigsten Laboratoriumsversuchstiere.
Fischer Verlag, Jena 1958.
- J.M. Knox: The aging skin.
J. Amer. med. Wom.Ass. 21: 659-661 (1966)
- Y. KOJIMA: On the elastic fibres in the senile skin.
Trans. jap. path. soc. 18: 422-425 (1929)
zit. aus: Z. Haut-u.Geschl.-Kr. 35: 615 (1931).
- LEE: zit. bei H. Pinkus: Anatomy of the skin 1958,
Dermatologica 120: 231-252 (1958).

- A. LEINBROCK: Dysproteinämie bei Dermatosen
Zschr. Hautkr. 9: 435-436 (1950)
- A. LEINBROCK: Dysproteinämien bei Dermatosen
Derm.Wschr. 122: 1033-1034 (1950)
- A. LEINBROCK: Elektrophoretische Eiweißveränderungen bei Hauterkrankungen.
Zschr. Hautkr. 10: 345 (1951)
- A. LEINBROCK: Veränderungen der elektrophoretischen Proteinspektren im Serum und in der Blasenflüssigkeit und Verhalten der Serumlabilitätsteste bei verschiedenen Pemphigusformen.
Arch. Derm. 192: 535 - 563 (1951)
- A. LEINBROCK: Dysproteinämien bei Dermatosen
Hautarzt 3: 9 -21 (1952)
- A. LEINBROCK: Bedeutung der Serumelektrophorese für die Beurteilung der Therapie bei Dermatosen.
Proc. 10th Internat. Congr.Derm.
(London) 1952, pp. 378-379.
- A. LEINBROCK: Die Elektrophorese in der Dermatologie
zit. bei H.J. Antweiler: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin,
Berlin- Göttingen-Heidelberg 1952.

- A. LEINBROCK: Der kutane und allgemeine Reaktions-
ablauf bei Dermatosen im Spiegel
inverser Blutproteinbewegungen.
Derm. Wschr. 128: 1191-1192(1953)
- A. LEINBROCK: Erfolg und Versagen der Chemotherapie
bei Dermatosen im Spiegelbild der
Serumproteinbewegungen.
Arch. Derm. 200: 530-536 (1955)
- E. LETTERER: Zitat: 14. Wissenschaftliche Ärzte-
Tagung in Nürnberg 1963.
Zschr. Alternsforsch. 18: 176-177
(1965)
- L.A. LEWIS and CH. R. REIN: Dermatoses in the aged.
J. Amer. Geriatr. Soc. 4: 920(1956)
- G. LEUTERT: Die Biomorphose der Gewebe aus der
Sicht der normalen Anatomie.
Zschr. Alternsforsch. 14: 1-17(1960)
- LINKE: Zit. bei Pinkus, Anatomy of the skin
1955.
Dermatologica 114: 63 (1957)
- L.J.A. LOEWENTHAL and S.O. HINS: Anatomy and histochemi-
stry of skin 1963
Dermatologica 131: 465-469 (1965)

- C.F.C. Mac PHERSON and A. LIAKOPOULOU: Studies on brain antigens. I. Water soluble antigenic proteins.
J. Immunol. 97: 450-457 (1966)
- C.K. Ma and E.V. COWDRY : Aging of elastic tissue in human skin.
J. of Gerontol 5: 203-210 (1950)
- G. MANGANOTTI und Collab. Suppl. V. Giorn. Gerontol 1956
Beitrag zum Studium der Alterserscheinungen der Haut.
Zschr. Alternsforsch. 11: 253-254
(1957- 1958)
- B. MORSCHES, H. HOLZMANN und G.W. KORTING: Untersuchungen zum quantitativen Verhalten zum Kollagen und nichtkollagenem Eiweiß in der menschl. Haut in Abhängigkeit von Alter und Lokalisation.
Arch. klin. exp. Derm. 224: 117-127(1966)
- A. NELKE: Die Altersveränderungen der menschlichen Bauchhaut.
Dissertation, Köln 1956.
- J. NEUMANN: Lehrbuch der Hautkrankheiten
5. Aufl. W. Braunmüller, Wien 1880
- J. NEUMANN: Über die senilen Veränderungen der menschl. Haut.
Arch. Dermat. Syph. 1: 316-318 (1869)

- D. PRESSMAN: Antibodis as specific chemical reagents
Advances in biological and medical physics, Bd. 3: 100-149(1953)
- A. REIZENSZEIN: Über die Altersveränderungen der elast. Fasern in der Haut.
Mhefte prakt. Dermat. 18: 1 (1894)
- W. RIES: Das Altern des Kapillarsystems
Dtsch. Gesel. wes.16: 580 (1961)
- M. RISER, J. DUCOS, L. RIBAUT et M. VARST: Essai de préparation d'un anticorps activ sur les antigènes du derme.
Comp. Rend. Séances Soc. Biol.156: 516-519 (1962)
- O.E. RODERMUND, H. FASOLD, F.TURBA und A. LEINBROCK:
Fraktionierung der gesamten Proteine aus Rattenhaut und Charakterisierung der einzelnen Anteile
Arch. klin. exp. Derm. 226: 300-307 (1966).
- O.E. RODERMUND: Zur Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Rattenhaut.
Elektrophoretische und chromatographische Untersuchungen.
Arch. klin. exp. Derm. 231: 318-328 (1968)

- E.SAALFELD: Zur pathologischen Anatomie der Haut im Alter mit Berücksichtigung der Arterienveränderungen.
Arch. Dermat.Syph.-Berlin 132: 1-16
(1921)
- K. SALFELD: Zur Funktion der Altershaut.
II. Über das Verhalten des Str.corneum der alternden Haut.
Aesthet. Med. (Berlin) 14: 332-337(1965)
- K. SALFELD: Physiologie und Pathophysiologie (einschließlich Histologie) der Altershaut.
Aesthet. Med.(Berlin) 15: 374-377(1966)
- A.T. SALIMBENI und L. GERY: Beitrag zum Studium der path. Anatomie des Alters.
Derm. Wschr. 55: 1608 (1912)
- J.J. SCHEIDEGGER: Une micro-méthode de l'immuno-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7: 103-110 (1955)
- M.F. SCHMIDT: Über die Altersveränderungen der elast. Fasern in der Haut.
Arch. path. Anat. 125: 239 (1891)
- M.A. SMITH, M. GOIHMAN-YAHR and D.N. BUELL: Demonstration of gamma₂-globulin in human skin.
J. of Allergy (St. Louis) 35: 313-321 (1964)

- H. SOBEL and J. MARMORSTON: zit. nach WAGNER.
- H.W. SPIER, H. RÖCKL und G. PASCHER: Papierelektrophoretische Studien über die löslichen Eiweißstoffe der menschl. Haut.
Klin. Wschr. 32: 795-798 (1954)
- E. STEIN u.E. BETZ: Über die Elastizitätsabnahme der terminalen Gefäße im Alter.
Verh. Dtsch. Ges.innere Med.(50 Kongress) München 1954.
- H. STRÖBEL: Die Gewebsveränderungen der Haut im Verlaufe des Lebens.
Arch. Derm. Syph. 186: 636-668(1948)
- K. STÜRMER: Die Elektrophorese in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
zit. bei H.J. Antweiler: Die quantitative Elektrophorese in der Medizin.
- TELLER: Elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse an der Interzellulärsubstanz des Korioms bei Altersatrophie.
Derm. Wschr. 135: 467-468 (1957)
- H. TELLER, G. VESTER und L. POHL: Elektronenmikroskopische Untersuchungsergebnisse an der Interzellulärsubstanz des Coriums bei Altersatrophie.
Z. Hautkrkh. 22: 67-73 (1957)

- K.H. VOHWINKEL: Über die Alterserscheinungen des Hautbindegewebes und über die sogenannte "Elastica mimica" bei verschiedenen Rassen.
Derm. Zschr. 62:95-104 (1931)
- G. WAGNER: altersveränderungen der Haut, Altersdermatosen.
Dermatologie und Venerologie. Bd.IV.
S. 756- 830, Gotttron und Schönfeld.
zit. bei G. Wagner.
- F. WUHRMANN und Ch. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen.
Benno Schwabe & Co., Basel/Stuttgart
1957.
- J. ZIMMER -et F. WORINGER: Investigations physico-chimiques des tissus cutanés à l'aide de l'électrophorèse en milieu gélifié.
Bull. Soc. Franc. Derm.Syph . 64:
743- 744 (1957)
- J. ZIMMER M.-T.DUB et F.WORINGER: Contribution à l'étude des protéines solubles du derme à l'aide de l'immuno-électrophorèse en gélose.
Bull. Soc. Franc.Derm.Syph. 67:
172- 173 (1960).

J. ZIMMER, F. WORINGER et M.T.DUB: Contribution à l'étude
des protéines solubles du derme humain.
A l'aide de l'électrophorèse et de
l'immunoélectrophorèse en milieu gélifié
Ann. Derm. 88: 376-384 (1961)

J. ZIMMER, M.T. DUB et F. WORINGER: Deuxième contribution
à l'étude des protéines solubles du
derme à l'aide de l'immunoélectro-
phorèse en gélose.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 67:
329- 331 (1960)

J. ZIMMER, M.-T.DUB et F. WORINGER: Contribution à l'
étude de deux protéines sériques du derme
à l'aide de l'analyse immunoélectro-
phorétique en milieu gélifié.
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 68:
303- 306 (1961)

Herrn Prof. Dr. med. A. Leinbrock möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Übernahme des Referates herzlich danken.

Herrn Dr. med. O.-E. Rodermund danke ich für die Beratung bei der Durchführung der Arbeit und der Abfassung des Manuskripts.

Fräulein Hönig d'Orville möchte ich danken für die Hinweise und Ratschläge bei dem experimentellen Teil der Arbeit.

Lebenslauf

Am 6. April 1942 wurde ich in Radebeul/Dresden geboren.

Auf Grund der Kriegsereignisse mußten wir 1945 aus Budweis/Böhmen fliehen und kamen nach Monheim/Rhld.

Von 1948 - 1952 besuchte ich die kath. Volksschule in Monheim, von 1952 - 1958 die Marienschule in Opladen und anschließend das Neusprachliche Gymnasium auf Nonnenwerth, wo ich Ostern 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1962 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn. Hier absolvierte ich sowohl den vorklinischen als auch den klinischen Teil meines Studiums und legte im Wintersemester 1968/69 das Medizinische Staatsexamen ab. Seit Mai 1969 arbeite ich als Medizinalassistentin an der Universitäts-Hautklinik zu Bonn.



